

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **224368**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **396926**

(22) Data zgłoszenia: **08.11.2011**

(51) Int.Cl.
C08J 3/09 (2006.01)
C08G 63/91 (2006.01)
C07B 41/00 (2006.01)

(54) **Sposób wytwarzania makromonomerów poli(3-hydroksyalkanianowych)**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
13.05.2013 BUP 10/13

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
30.12.2016 WUP 12/16

(73) Uprawniony z patentu:
**CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH
I WĘGLOWYCH POLSKIEJ AKADEMII NAUK,
Zabrze, PL
POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL**

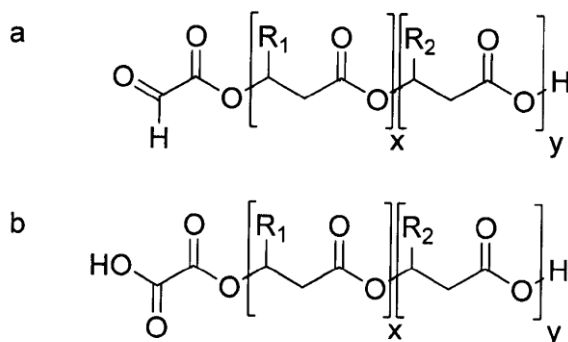
(72) Twórca(y) wynalazku:
**MAREK KOWALCZUK, Zabrze, PL
PIOTR KURCOK, Gliwice, PL
MICHAŁ MICHALAK, Danków, PL
JAN ZAWADIAK, Gliwice, PL
ADAM ANDRZEJ MAREK, Ruda Śląska, PL**

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Iwona Brodowska

PL 224368 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest metoda otrzymywania nowych makromonomerów poli(3-hydroksyalkanianowych) (PHA) posiadających odpowiednio α -aldehadowe- ω -karboksylowe (**wzór 1a**) lub α,ω -karboksylowe (**wzór 1b**) grupy funkcyjne, przedstawionych **wzorem 1a** lub **1b**, w którym x i y oznaczają liczby całkowite od 0 do 100, a ich suma $x+y=100$, a R_1 i R_2 , są takie same lub różne i oznaczają grupę o wzorze C_nH_{2n+1} gdzie $n = 1-5$



wzór 1

mających zastosowanie w wytwarzaniu koniugatów substancji biologicznie aktywnych posiadających grupy zdolne do reakcji z aktywnymi grupami funkcyjnymi, zwłaszcza aminowymi, hydroksylowymi lub karboksylowymi, oraz w syntezie polimerów o zróżnicowanej architekturze łańcucha.

Poli([R]-3-hydroksyalkaniany) (PHA), których głównym przedstawicielem jest poli([R]-3-hydroksymaślan) (nPHB), są syntezowane jako materiał zapasowy przez wiele organizmów prokariotycznych. W organizmach eukariotycznych nPHB wykorzystywany jest do budowy kanałów jonowych w błonach komórkowych. Z kolei poli(-[R,S]-3-hydroksymaślan) może być między innymi otrzymywany na drodze anionowej polimeryzacji z otwarciem pierścienia β -butyrolaktonu (BL). Zarówno PHB jak i produkty jego degradacji są biogodne i biokompatybilne. Produkty wykonane z tych materiałów, jak również koniugaty substancji bioaktywnych z tym polimerem potencjalnie mogą być stosowane w medycynie. (Piddubnyak V., Kurcok P., Matuszowicz A., Głowala M., Fiszer-Kierzkowska A., Jedliński Z., Juzwa, M., Krawczyk Z. *Biomaterials* 2004, 25, 5271; M. Juzwa, A. Rusin, B. Zawidlak-Węgrzyńska, Z. Krawczyk, I. Obara, Z. Jedliński *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 1785; B. Zawidlak-Węgrzyńska, M. Kawalec, I. Bosek, M. Juzwa, G. Adamus, A. Rusin, P. Filipczak, M. Głowala-Kosińska, K. Wolańska, Z. Krawczyk, P. Kurcok *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1833).

Degradacja poli(3-hydroksyalkanianów) zgodnie z mechanizmem E1cB (Zgłoszenie międzynarodowe PCT/IT2008/000646) prowadzi do otrzymania produktów posiadających grupy końcowe zawierające podwójne wiązanie, jak pokazano we **wzorze 2**, które jest stosunkowo mało reaktywne. Tak otrzymane produkty, zawierające grupy końcowe posiadające podwójne wiązanie, mają relatywnie ograniczone zastosowanie w dalszej syntezie.

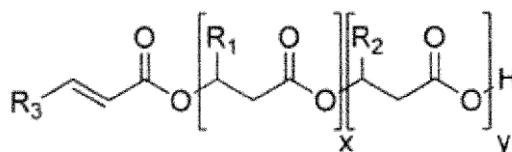
Ozonoliza jest prostym, łatwym i przyjaznym dla środowiska sposobem utlenienia podwójnego wiązania do układów nadtlenkowych, które w łatwy sposób mogą zostać rozłożone do produktów zawierających grupy karboksylowe, aldehydowe, ketonowe, hydroksylowe i epoksydowe (P. S. Bailey *Ozonozation in Organic Chemistry, Vol. 1, Olefinic Compounds*, Academic Press: New York, 1978).

Na skalę przemysłową ozon wykorzystywany jest w uzdatnianiu wody pitnej i oczyszczaniu ścieków (LIS 2003/0209502 A1), a w syntezie chemicznej do otrzymywania dikwasów z nienasyconych kwasów tłuszczowych i ich estrów (opis patentowy US 5292941).

Ozonoliza podwójnego wiązania w kwasie krotonowym, który jest najprostszym przykładem produktu degradacji, w zależności od zastosowanych sposobów rozkładu produktów nadtlenkowych prowadzi do otrzymania szeregu produktów takich jak kwasy octowy, szczawiowy, aldehyd octowy, aldehyd mrówkowy, kwas glioksalowy (Y. Yamamoto, E. Miki, Y. Kamiya *J. Org. Chem.* 1981, 48, 250).

Jednak w literaturze brak doniesień na temat otrzymywania poli(3-hydroksyalkanianów) funkcjonalizowanych terminalnymi grupami karbonyłowymi.

Nieoczekiwanie okazało się, że w sposobie według wynalazku, w reakcji ozonolizy PHA funkcjonalizowanego końcowymi grupami zawierającymi wiązanie podwójne jak przedstawiono we **wzorze 2**, w którym x i y oznaczają liczby całkowite od 0 do 100, ich suma $x+y=100$, a R_1 , R_2 są takie same lub różne i oznaczają grupę o wzorze C_nH_{2n+1} gdzie $n = 1-5$, przy czym R_3 jest takie jak R_1 lub R_2 , w zależności od sposobu prowadzenia procesu, otrzymuje się makromonomery zawierające odpowiednio α -aldehadowe- ω -karboksylowe lub α,ω -karboksylowe grupy funkcyjne, aktywne w dalszych reakcjach, a ugrupowanie estrowe PHA pozostaje stabilne w warunkach prowadzenia reakcji.



wzór 2

Sposób wytwarzania makromonomerów poli(3-hydroksyalkanianowych), według wynalazku polega na tym, że poli(3-hydroksyalkaniany) posiadające grupę końcową zawierającą podwójne wiązanie, o wzorze 2, poddaje się reakcji ozonolizy za pomocą ozonu, w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie rozpuszczalników organicznych wybranych z grupy obejmującej rozpuszczalniki chlorowane, estry i alkohole niskocząsteczkowe, w temperaturze od -100 do 50°C , a otrzymany ozonek poli(3-hydroksyalkanianu) rozkłada się w środowisku utleniającym lub redukującym do odpowiednich produktów o **wzorze 1a** lub **1b** odpowiednio na drodze typowej reakcji redukcji lub utleniania.

Sposób według wynalazku korzystnie, prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych wybranych z grupy obejmującej rozpuszczalniki chlorowane, estry i alkohole niskocząsteczkowe, zwłaszcza takie jak dichlorometan, octan etylu, metanol, etanol, propanol, *izo*-propanol.

Sposób według wynalazku korzystnie, prowadzi się w temperaturze od -76 do 30°C .

W sposobie według wynalazku otrzymany ozonek (produkt reakcji ozonolizy) rozkłada się do odpowiednich produktów na drodze znanej reakcji redukcji, korzystnie za pomocą dimetylosiarczku lub trimetylofosfiny.

Rozkład ozonku, korzystnie, prowadzi się także na drodze reakcji utleniania, w obecności tlenu, nadkwasów lub nadtlenu wodoru.

Zaletą wynalazku jest możliwość otrzymania różnych funkcjonalizowanych makromonomerów (3-hydroksyalkanianowych) posiadających odpowiednio α -aldehadowe- ω -karboksylowe lub α,ω -karboksylowe grupy funkcyjne, w zależności od zastosowanej metody rozkładu produktu pośredniego ozonolizy.

Otrzymane makromonomery poli(3-hydroksyalkanianowe), niezależnie od zastosowanego polimeru wyjściowego, funkcjonalizowane są ugrupowaniami szczawianowymi lub glioksalowymi (w zależności od sposobu prowadzenia reakcji) i mogą być wykorzystywane do syntezy odpowiednich koniugatówz substancjami bioaktywnymi lub do syntezy polimerów o złożonej strukturze.

Poniższe przykłady ilustrują sposób wytwarzania według wynalazku nowych makromonomerów poli(3-hydroksyalkanianowych) posiadających odpowiednio α -aldehadowe- ω -karboksylowe lub α,ω -karboksylowe grupy funkcyjne.

P r z y k ł a d I

Do dwuszyjnego szklanego reaktora o pojemności 100 ml wprowadzono 1,5 g krotonianu aPHB o $M_n = 1700$ g/mol i dodano 36 ml metanolu. Przez tak uzyskany roztwór o stężeniu 5% przepuszczano tlen przy przepływie 2 l/h z dodatkiem ozonu 146 mg/l. Po 30 minutach reakcji w temperaturze 25°C mieszaninę reakcyjną barbotowano tlenem bez ozonu przez kolejne 30 min. Produkt, PHB posiadający α,ω -karboksylowe grupy końcowe, wydzielono przez odparowanie rozpuszczalnika (1,47 g, wydajność 98%, $M_n = 1700$ g/mol).

P r z y k ł a d II

W warunkach jak w przykładzie I, ozonolizę 1,5 g krotonianu nPHB ($M_n = 1600$ g/mol) prowadzi się stosując jako rozpuszczalnik mieszaninę dichlorometan/metanol (1/1, v/v) przy stężeniu 15% wagowych i przy przepływie tlenu 2 l/h i dodatku ozonu 36 mg/h. Reakcję z ozonem prowadzi się przez 60 minut, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 2 ml roztworu nadtlenu wodoru (30%)

i mieszano przez kolejne 20 minut bez przepływu tlenu. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano makromonomer poli([R]-3-hydroksymaślanowego), zawierającego α,ω -karboksylowe grupy końcowe (1,46 g, wydajność 97%, $M_n = 1600$ g/mol).

Przykład III

W warunkach jak w przykładzie I ozonolizę 1,5 g kopolimeru poli(3-hydroksymaślanowy-co-3-hydroksywelrianowy) (P(HB-co-12%HV)) posiadający grupy końcowe zawierające wiązanie podwójne jak we wzorze 1 o $M_n = 1700$ g/mol prowadzono w temperaturze -76°C przy stężeniu 5%. Barbotowanie mieszaniny reakcyjnej ozonem zakończono po pojawieniu się niebieskiego zabarwienia (około 30 minut), następnie dodano 2 ml roztworu nadkwasu octowego (39%) i mieszano przez kolejne 40 minut bez przepływu tlenu. Otrzymano makromonomer P(HB-co-12%HV), zawierający α,ω -karboksylowe grupy końcowe (1,47 g, wydajność 98%, $M_n = 1700$).

Przykład IV

Do szklanego dwuszyjnego reaktora o pojemności 100 ml wprowadzono 1,5 g krotonianu aPHB o $M_n = 1700$ g/mol, a następnie dodano 36 ml metanolu. Tak uzyskany roztwór o stężeniu 5% schłodzono do -76°C i przepuszczano tlen przy przepływie 2 l/h z dodatkiem ozonu 146 mg/l. Po pojawieniu się niebieskiego zabarwienia (około 25 min) reakcję przerwano i dodano 1 ml dimetylosiarczku, redukcję prowadzono przez 20 h. Rozpuszczalnik odparowano uzyskano 1,47 g (wydajność 98%) makromonomer poli([R,S]-3-hydroksymaślanowego) o $M_n = 1700$ g/mol posiadającego α -aldehdydowe- ω -karboksylowe grupy końcowe.

Przykład V

W warunkach jak w przykładzie IV, ozonolizę 1,5 g krotonianu aPHB o $M_n = 1700$ g/mol, prowadzono przy stężeniu roztworu 10% i przepływie tlenu 4 l/h i dodatku ozonu 1,9 g/l. Reakcję ozonolizy przerwano po pojawieniu się niebieskawego zabarwienia (około 2 minut) i dodano 2 ml dimetylosiarczku. Redukcję prowadzono przez 16 h. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano makromonomer poli([R,S]-3-hydroksymaślanowy (1,47 g wydajność 98%, $M_n = 1700$ g/mol) posiadający α -aldehdydowe- ω -karboksylowe grupy końcowe.

Przykład VI

W warunkach jak w przykładzie IV, ozonolizę 1,5 g kopolimeru poli(3-hydroksymaślanowy-co-3-hydroksyheksanianowy) (P(HB-co-13%HH) o grupach końcowych jak we wzorze 1 o $M_n = 1700$ g/mol prowadzono w temperaturze -56°C , w dichlorometanie przy stężeniu roztworu 5%. Mieszanina reakcyjna była poddawana działaniu ozonu do momentu pojawienia się niebieskiego zabarwienia (około 25 minut). Mieszaniną poddano redukcji przez 22 h, w obecności dodatku 5 ml metanolu i 1 ml trimetylofosfiny. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano 1,41 g (wydajność 91%, $M_n = 1700$ g/mol) makromonomer P(HB-co-13%HH) posiadającego α -aldehdydowe- α,ω -karboksylowe grupy końcowe.

Przykład VII

W warunkach jak w przykładzie IV, ozonolizę 1,5 g krotonianu nPHB $M_n = 1600$ g/mol prowadzono w mieszaninie dichlorometan/metanol (1:3 v/v) przy stężeniu 5%. Mieszanina reakcyjna była poddawana działaniu ozonu do momentu pojawienia się niebieskiego zabarwienia (około 25 minut). Redukcja prowadzona jest za pomocą dimetylosiarczku przez 24 h. Po wytrąceniu w zimnym heksanie i przefiltrowaniu osadu otrzymano 1,48 g (wydajność 99%, $M_n = 1600$ g/mol) makromonomer poli([R]-3-hydroksymaślanowego) posiadającego α -aldehdydowe- ω -karboksylowe grupy końcowe.

Przykład VIII

Do szklanego dwuszyjnego reaktora o pojemności 100 ml wprowadzono 1,5 g krotonianu aPHB o $M_n = 1700$ g/mol, a następnie dodano 36 ml dichlorometanu. Tak uzyskany roztwór o stężeniu 5% schłodzono do -56°C i przepuszczano tlen przy przepływie 2 l/h z dodatkiem ozonu 146 mg/l. Po pojawieniu się niebieskiego zabarwienia (około 25 min). Reakcja redukcji prowadzona była przez 20 h w obecności 1 ml dimetylosiarczku. Po wytrąceniu i zdekantowaniu rozpuszczalnika, uzyskano 1,45 g (wydajność 97%, $M_n = 1700$) makromonomer aPHB posiadającego α -hydroksylowe- ω -karboksylowe grupy końcowe.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób dwuetapowego wytwarzania makromonomerów poli(3-hydroksyalkanianowych) posiadających odpowiednio α -aldehadowe- ω -karboksylowe lub α,ω -karboksylowe grupy funkcyjne, **znamienny tym**, że poli(3-hydroksyalkaniany), posiadające grupę końcową zawierającą podwójne wiązanie, o **wzorze 2**, poddaje się reakcji ozonolizy za pomocą ozonu, w rozpuszczalniku organicznym lub mieszaninie rozpuszczalników organicznych wybranych z grupy obejmującej rozpuszczalniki chlorowane, estry i alkohole niskocząsteczkowe, w temperaturze od -100 do 50°C , a otrzymany ozonok poli(3-hydroksyalkanianu) rozkłada się w środowisku utleniającym lub redukującym do odpowiednich produktów o **wzorze 1a** lub **1b**, w których x i y oznaczają liczby całkowite od 0 do 100, a ich suma $x+y=100$; R_1 i R_2 , są takie same lub różne i oznaczają grupę o wzorze $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ gdzie $n = 1-5$, na drodze typowej reakcji redukcji lub utleniania.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako poli(3-hydroksyalkanian) stosuje się polimer zgodny z **wzorem 2**, w którym x i y oznaczają liczby całkowite od 0-100, a ich suma $x+y=100$; R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają grupę o wzorze $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ gdzie $n = 1-5$ a R_3 jest równe R_1 lub R_2 .

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się rozpuszczalniki chlorowane, estry i alkohole niskocząsteczkowe, korzystnie dichlorometan, octan etylu, metanol, etanol, propanol, *izo*-propanol lub mieszanina tych rozpuszczalników organicznych.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ozonolizę prowadzi się w temperaturze od -76 do 30°C .

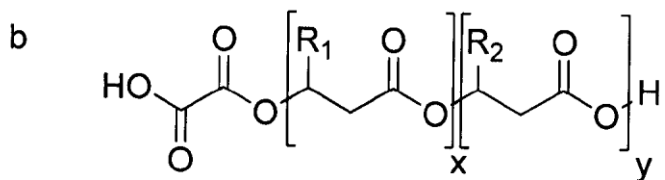
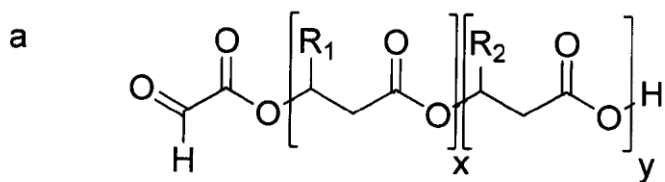
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ozonolizę prowadzi się przy przepływie tlenu od 1 do 20 l/h, korzystnie od 2 do 10 l/h, i zawartości ozonu od 10 mg/l do 20 g/l, korzystnie od 36 mg/l do 5 g/l.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ozonolizę prowadzi się przy stężeniu roztworu polimeru od 1 do 30% wagowych, korzystnie od 5 do 15% wagowych.

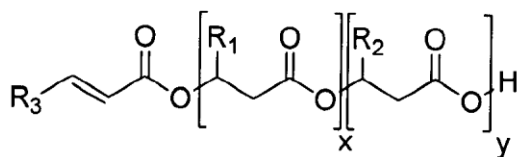
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dekompozycję nadtlennych produktów pośrednich prowadzi się w środowisku utleniającym korzystnie wobec tlenu, nadkwasów i nadtlenu wodoru, do otrzymania makromonomerów posiadających α,ω -karboksylowe grupy końcowe.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że rozkład produktów ozonolizy prowadzi się w środowisku redukującym, korzystnie wobec dimetylosiarczku lub trimetylofosfiny, do makromonomerów posiadających α -aldehadowe- ω -karboksylowe lub α -3-hydroksymaślanowe- ω -karboksylowe grupy końcowe.

Rysunki



wzór 1



$$\text{R}_3 = \text{R}_1 \text{ lub } \text{R}_2$$

wzór 2